

## 柠檬酸钠调控水热合成羟基磷灰石微球

马艺娟<sup>1,2</sup>, 郝丽静<sup>1,2</sup>, 杜绍龙<sup>2</sup>, 赵娜如<sup>1,2</sup>

(华南理工大学 1. 国家人体组织功能重建工程技术研究中心; 2. 材料科学与工程学院, 广州 510641)

**摘 要:** 本研究采用四水硝酸钙( $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ )和磷酸氢二铵( $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ )分别作为钙源和磷源, 以丙酰胺为 pH 调节剂调控溶液的过饱和度, 以柠檬酸钠为钙源缓释剂调控羟基磷灰石(Hydroxyapatite, HA)的形貌, 经水热法处理成功制备出高结晶度、形貌均一和分散性良好的 HA 微球。采用 X 射线衍射(XRD)、傅里叶变换红外光谱(FT-IR)和扫描电镜(SEM)对反应产物进行了表征, 研究了初始 pH 值、柠檬酸钠加入量和水热反应温度对 HA 结晶度、组成及形貌的影响。研究表明, 当初始 pH 值为 3, 柠檬酸钠与钙源的摩尔比为 1:1.5, 反应温度为 180℃时, 有利于 HA 微球的形成。

**关 键 词:** 水热法; 羟基磷灰石; 微球; 柠檬酸钠

中图分类号: TB321 文献标识码: A

## Synthesis of Hydroxyapatite Microspheres by Hydro-thermal Method under the Control of Sodium Citrate

MA Yi-Juan<sup>1,2</sup>, HAO Li-Jing<sup>1,2</sup>, DU Shao-Long<sup>2</sup>, ZHAO Na-Ru<sup>1,2</sup>

(1. The National Engineering Research Center for Tissue Restoration and Reconstruction, South China University of Technology, Guangzhou 510641, China; 2. College of Materials Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510641, China)

**Abstract:** Hydroxyapatite (HA) microspheres were prepared by using calcium nitrate tetra hydrate ( $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) and diammonium phosphate ( $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ) as the resource of calcium and phosphorus, respectively. During the synthesis, propionamide was used as pH adjusting agent to control the supersaturation of the solution, and trisodium citrate was used as the calcium source relievers to control the morphology of HA. The HA microspheres with high crystallinity, regular morphology and good dispersion were synthesized through hydrothermal method. XRD, FTIR and SEM were used to characterize the product. The effects of starting pH value, the amount of trisodium citrate and reaction temperature on the crystallinity, composition and morphology of HA were investigated. The results show that the optimal condition for uniform HA microspheres was as follows, pH=3, molar ratio of sodium citrate to calcium source at about 1:1.5, and reaction temperature of 180℃.

**Key words:** hydrothermal method; hydroxyapatite; microspheres; sodium citrate

羟基磷灰石(Hydroxyapatite, HA), 是脊椎动物骨和牙齿组织的主要无机成分, 是一种磷酸钙盐。

HA 具有较高强度、良好的生物活性和生物相容性, 能与骨骼很好地结合<sup>[1-3]</sup>, 是一种较理想的医用无

收稿日期: 2013-05-16; 收到修改稿日期: 2013-07-02

基金项目: 国家 973 科技计划项目(2012CB619100, 2011CB606204); 国家自然科学基金重点项目(51230002); 111 计划(B13030); 省部产学研项目(2009B090300454)

National Basic Research Program of China (973 Program) (2012 CB619100, 2011 CB606204); National Natural Science Foundation of China (51230002); Project 111 (B13030); Special Project on the Integration of Industry, Education and Research of Guangdong Province (2009B090300454)

作者简介: 马艺娟(1988—), 女, 硕士研究生. E-mail: yijuanma@126.com

通讯作者: 赵娜如, 副教授. E-mail: nrzhao@scut.edu.cn

机生物材料<sup>[4-5]</sup>。HA微球材料具有其他针状、片状或不规则形状材料所没有的良好性能,如流动性好、堆积密度大、质量轻、强度高、不易团聚、注射性能良好和填充到复合材料中不易引起应力集中等,适合作为抗生素等药物的缓释载体<sup>[6-8]</sup>、骨修复材料<sup>[9]</sup>、色谱分离<sup>[10]</sup>等。

目前制备HA微球的方法有喷雾法<sup>[11-12]</sup>、模板法<sup>[13-14]</sup>、乳化法<sup>[15]</sup>、水热法<sup>[16]</sup>等。喷雾法的生产效率较高,但合成的HA微球相组成复杂,无法对微球形貌、颗粒尺寸以及粒径分布进行控制;模板法和乳化法合成条件温和、微球形貌可控,但产率较低。

采用水热法直接合成HA微球的报道比较少。水热法合成HA具有显著的优点,方法简单,产物结晶度高,晶粒发育完整且粒度小、团聚少,一般不需要后续高温处理,具有较高的烧结活性。其中水热条件是影响HA粒径和表面形貌的主要因素,通过改变水热反应条件可得到不同晶体结构和结晶形态的产物。Sadat-Shojai等<sup>[17]</sup>采用四水硝酸钙和磷酸氢二铵为基本原料,通过控制初始pH值、磷酸根离子溶液的滴加速率以及反应温度和时间合成了具有不同形态的HA。

柠檬酸根离子作为钙源缓释剂用于HA合成,具有很好的生物相容性,能够很好地调控颗粒的分级结构<sup>[18]</sup>。丙酰胺在水热环境中能随温度的不断升高和时间的逐渐延长缓慢水解提高体系的pH值,在合成HA的过程中,使体系中钙、磷离子缓慢消耗,从而使前期形成的晶核仍处在离子过饱和度较高的环境中,使晶体持续长大、易于调控<sup>[19]</sup>。

但如何组合上述方法合成形貌均一、结晶度高的HA微球,尚未见相关报道。本研究采用四水硝酸钙 $[\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ 和磷酸氢二铵 $[(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4]$ 为钙源和磷源,以丙酰胺 $[\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}]$  (Propionamide, PA)为pH值调节剂控制溶液的过饱和度,以柠檬酸钠 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$  (Trisodium citrate, TSC)为钙源缓释剂调控HA的形貌,探讨了水热法合成HA的生长速率和生长习性与水热合成的工艺条件之间的关系,包括氢氧根的浓度(即pH值),柠檬酸钠的加入量,水热温度参数对产物成分、形貌等的影响规律,为制备出所需的HA微球提供优化的工艺数据。

## 1 实验方法

### 1.1 实验原料

$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (AR, 广州化学试剂厂)、 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (AR, 广州化学试剂厂)、二水合柠檬酸

三钠(广州化学试剂厂)、丙酰胺(96%, 阿拉丁试剂有限公司)、氨水(AR, 国药集团化学试剂有限公司)、硝酸(AR, 广州化学试剂厂)。

### 1.2 羟基磷灰石的水热制备

1) 钙源混合液的配制: 将 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 与TSC溶解于2 mol/L的 $\text{HNO}_3$ 溶液; 磷源混合液的配制: 将 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 与PA溶解于0.5 mol/L的 $\text{HNO}_3$ 溶液。然后将磷源溶液缓慢逐滴加入钙源溶液中, 并不断搅拌, 得到前驱体溶液。其中Ca/P的摩尔比控制在1.67。

2) 反应条件的选择。用1:1(v/v)浓氨水或2 mol/L的 $\text{HNO}_3$ 溶液调节pH为2、3、4、5; 调节TSC与 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 的摩尔配比(TSC/Ca)为1:0.5、1:1、1:1.5、1:3; 水热反应温度设定为120℃、150℃、180℃; 水热反应时间设定为24 h。

3) 水热处理。将反应液转入水热反应釜中, 在120~180℃下反应24 h。反应结束后, 产物在反应釜中自然冷却, 用去离子水洗涤数次, 置入80℃烘箱中干燥24 h备用、表征。

### 1.3 羟基磷灰石的表征

利用X射线衍射仪(PANalytical, 荷兰)对制得的HA粉末进行物相分析。采用VECTOR33型傅立叶变换红外光谱仪(BRUKER, 德国)对HA的化学基团进行分析。采用环境扫描电子显微镜ESEM(PHILIPS, 荷兰)对其形貌进行表征。

## 2 结果与讨论

### 2.1 初始pH对反应产物的影响

图1为不同初始pH条件下合成所得HA的XRD图谱。从图1中可以看出, 不同初始pH值条件下合成的HA与HA标准卡片(JCPDS 72-1243)的

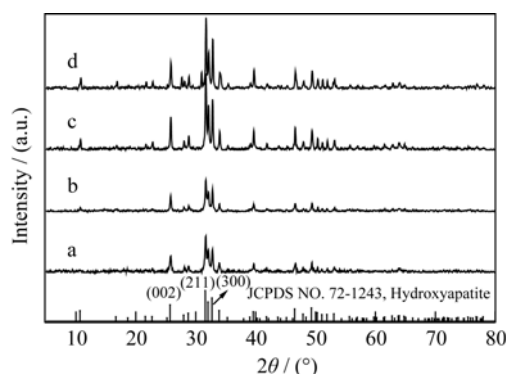


图1 不同初始pH值条件下产物的XRD图谱

Fig. 1 XRD patterns of products under varied initial pH values (a) pH=2; (b) pH=3; (c) pH=4; (d) pH=5

Tick marks below the patterns corresponding to the position of the Bragg reflections of the HA (JCPDS 72-1243)

每个特征峰都能一一对应, 峰形明显, 衍射峰强度较高, 峰背底较低, 没有其它杂质峰, 说明在初始 pH 值为 2~5 的条件下都可以合成出具有一定结晶度的 HA。随着初始 pH 的增大, 反应体系中  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{PO}_4^{3-}$  的过饱和度增大, 更容易生成结晶相的 HA, 因此, 其晶面衍射峰的强度有增加的趋势。

图 2 为不同 pH 条件下合成 HA 的 FTIR 图谱。其中  $472\text{ cm}^{-1}$  附近是 HA 中  $\text{PO}_4^{3-}$  的振动吸收谱带;  $574\text{ cm}^{-1}$  和  $602\text{ cm}^{-1}$  附近是  $\text{PO}_4^{3-}$  的 P-O 键的弯曲振动引起的吸收谱带;  $962$ 、 $1032\text{ cm}^{-1}$  附近的吸收谱带及  $1087\text{ cm}^{-1}$  附近的强谱带是  $\text{PO}_4^{3-}$  的特征谱带;  $631$ 、 $1619$  和  $3572\text{ cm}^{-1}$  附近的强谱带是  $\text{OH}^-$  的特征谱带。这些特征谱带进一步证实了合成产物为 HA。由于反应条件的限制, 因此在  $868\text{ cm}^{-1}$  附近还有较弱的  $\text{HPO}_4^{2-}$  的特征谱带<sup>[20]</sup>, 同时也证实了合成的 HA 有一定的钙缺陷。从红外图谱中还可以看出产物中基本不含其他杂质离子, 但是在  $1401\sim 1486\text{ cm}^{-1}$  出现较弱的  $\text{CO}_3^{2-}$  特征谱带, 且出现分裂, 呈两个吸收峰, 它区别于碳酸盐的单峰, 是  $\text{CO}_3^{2-}$  进入磷灰石结构的重要标志, 说明合成的 HA 部分被少量的  $\text{CO}_3^{2-}$  取代<sup>[21]</sup>。

图 3 是不同初始 pH 条件下合成 HA 的 SEM 照片, 可以看出随初始 pH 的增大, 合成的 HA 经历了微球状、类球状、絮状的逐渐变化, 微球形态越来越少。合成 HA 的最终形貌取决于构成 HA 各晶面相对生长速度的快慢, 由于 HA 是弱碱性磷酸钙盐, 因此 HA 在 pH 值低时反应较慢, 离子吸附缓慢, HA 在 TSC 的调控下发散生长, 进一步形成 HA 微球。虽然 pH 为 2 时有利于 HA 微球的生成, 但结晶度不高; 随 pH 增大得到的是无规则排列的 HA 短纤维, 且纤维尺寸随初始 pH 增大有所增大, 结晶度也有所提高。

结合物相和显微形貌分析, 初始 pH 为 3 时可以

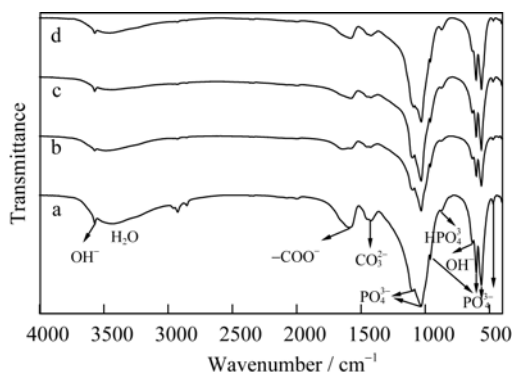


图 2 不同初始 pH 条件下产物的 FTIR 图谱

Fig. 2 FTIR patterns of synthesized products by hydrothermal method under varied initial pH values  
(a) pH=2; (b) pH=3; (c) pH=4; (d) pH=5

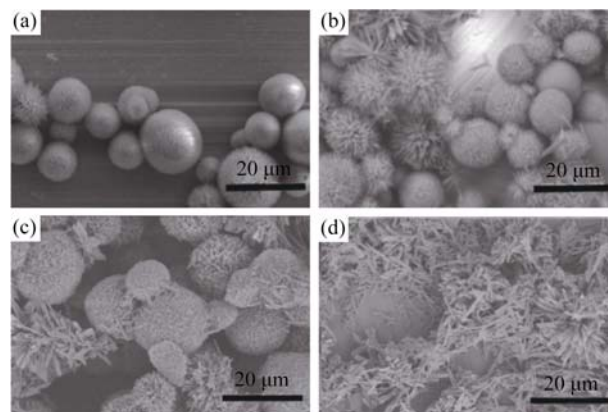


图 3 不同初始 pH 条件下产物的 SEM 照片

Fig. 3 SEM images of synthesized products by hydrothermal method under varied initial pH values  
(a) pH=2; (b) pH=3; (c) pH=4; (d) pH=5

得到较为理想的微球。一方面, PA 在水热环境下能够缓慢水解释放  $\text{OH}^-$ ; 另一方面, 反应体系中的柠檬酸根与溶液中的  $\text{Ca}^{2+}$  有强烈的螯合作用, 形成可溶性络合物柠檬酸钙。随水热反应的进行, 柠檬酸钙逐渐水解, 释放出钙离子, 控制 HA 晶体形核与生长过程<sup>[22]</sup>。随溶液 pH 升高, 缓释  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的提高和溶液中提高的  $\text{OH}^-$  浓度, 增加了溶液的过饱和度, 使溶液体系在大范围内同时发生成核析晶, 生成的 HA 来不及形成微球就迅速长大。

## 2.2 柠檬酸钠与钙源摩尔比的影响

图 4 为采用不同 TSC 与  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  摩尔比条件合成的 HA 的 XRD 图谱, 可以看出从 (a) 到 (d) 都存在 HA 的特征衍射峰, 说明随着 TSC 加入量的变化, 都可以得到 HA。图 4(a) 中 HA 和柠檬酸钙的特征衍射峰都很明显, 说明产物中也存在着一定含量的柠檬酸钙晶体。图 4(b)~(d) 可以看出产物的衍射峰主要是 HA 的特征衍射峰, 无其他杂质产物。随 TSC 含量的减少, HA 的特征衍射峰增强, 说明 HA 的结晶度增加。

图 5 是采用不同 TSC 与  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  摩尔比条件合成的 HA 的 SEM 照片。可以看出, 随 TSC 含量的减少, 合成的 HA 的显微形貌发生变化: 当 TSC 与  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  的摩尔比为 1:0.5 和 1:3 时, 都只能生成片状和絮状的 HA 微球; 当 TSC 与  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  的摩尔比为 1:1 时, 生成部分 HA 微球; 当 TSC 与  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  的摩尔比为 1:1.5 时, 生成物主要是 HA 微球。

由于 TSC 与  $\text{Ca}^{2+}$  的络合摩尔比为 1:1, 结合以上的分析可以得知, 当 TSC 与  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  的摩尔比为 1:0.5 时, TSC 与体系中的  $\text{Ca}^{2+}$  完全络合, 使  $\text{Ca}^{2+}$  与 TSC 的反应机会增加, 而与  $\text{PO}_4^{3-}$  的结合减少,

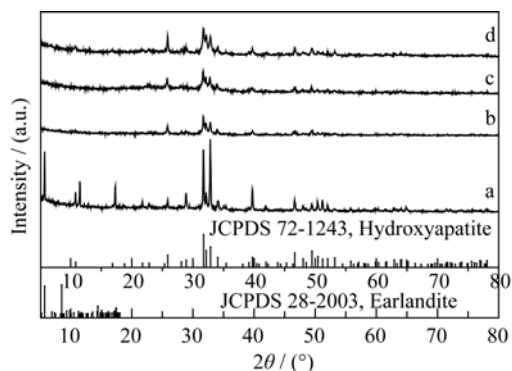


图4 不同柠檬酸钠与钙源摩尔比产物的XRD图谱

Fig. 4 XRD patterns of the products synthesized with varied molar ratios of sodium citrate to calcium source

(a) TSC/Ca=1:0.5; (b) TSC/Ca=1:1; (c) TSC/Ca=1:1.5; (d) TSC/Ca=1:3  
Tick marks below the patterns correspond to the position of the Bragg reflections of the Earlandite (JCPDS 28-2003) and the hexagonal HA (JCPDS 72-1243)

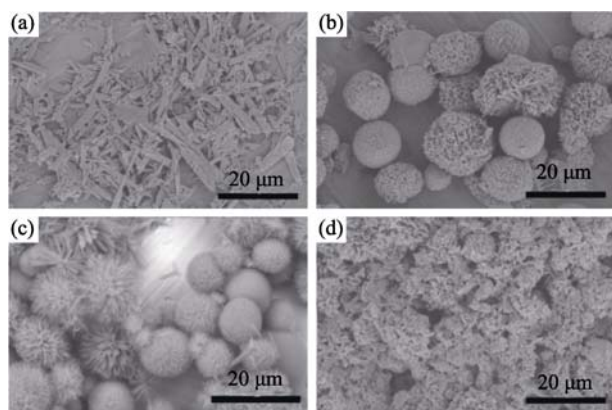


图5 不同柠檬酸钠与钙源摩尔比产物的SEM照片

Fig. 5 SEM images of the products synthesized with varied molar ratios of sodium citrate to calcium source

(a) TSC/Ca=1:0.5; (b) TSC/Ca=1:1; (c) TSC/Ca=1:1.5; (d) TSC/Ca=1:3

容易得到柠檬酸钙; 当TSC与 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 的摩尔比为1:3时, TSC与体系中的 $\text{Ca}^{2+}$ 不能完全络合, 使游离的 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度增加, 而 $\text{PO}_4^{3-}$ 和 $\text{OH}^-$ 离子含量一定, 根据晶体生长理论, 晶体生长速度远大于晶体成核速度, 导致生成不规则HA。结合HA的SEM

照片可以看出, 当TSC与 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 的摩尔比为1:1.5时, 有利于HA微球的生成。

## 2.3 水热反应温度的影响

图6和图7分别是TSC/Ca=1.5、pH=3时, 不同水热反应温度下合成的HA的XRD图谱和SEM照片。可以看出3个图谱都有HA的特征峰, 说明3个产物都存在HA。随反应温度的升高, 副产物柠檬酸钙特征峰的强度降低, 产物HA含量相对增加。当水热反应温度为180℃时, XRD图谱中只有HA的特征峰, 说明所合成的HA较纯, 没有柠檬酸钙副产物。在图7 SEM照片中可以看出, 随着反应温度的升高, 得到的反应产物的形貌由板状到片状再到微球。

根据初始pH值和TSC含量影响因素的分析可知, PA在水热环境下能缓慢水解, 随温度的升高, 水解速度加快, 溶液中 $\text{OH}^-$ 浓度增加, 在提高体系pH值的同时, 也能促进晶体的异质化生长; 反应体系中柠檬酸根与 $\text{Ca}^{2+}$ 形成的可溶性络合物的水解, 使钙离子缓慢释放, 可调控HA的晶体形核与生长过程<sup>[22]</sup>。

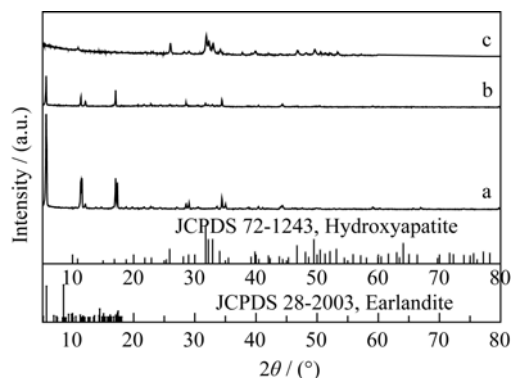


图6 不同水热反应温度下产物的XRD图谱

Fig. 6 XRD patterns of the products synthesized under varied hydrothermal temperatures

(a)  $T=120^\circ\text{C}$ ; (b)  $T=150^\circ\text{C}$ ; (c)  $T=180^\circ\text{C}$

Tick marks below the patterns correspond to the position of the Bragg reflections of the Earlandite (JCPDS 28-2003) and the hexagonal HA (JCPDS 72-1243)

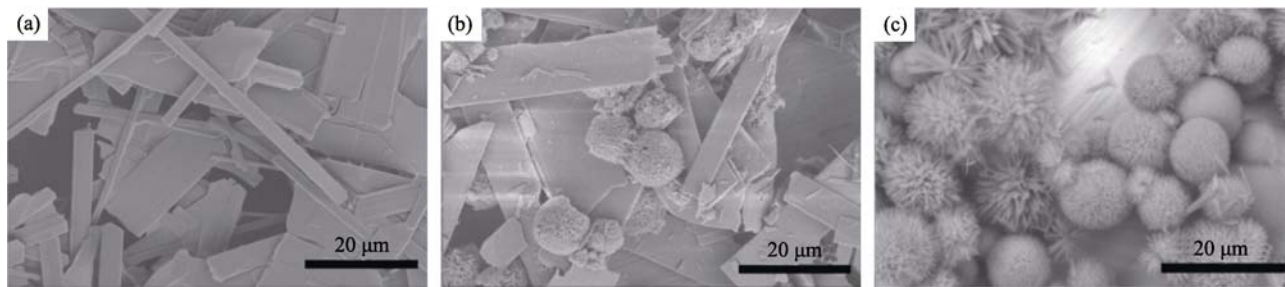


图7 不同水热反应温度下产物的SEM照片

Fig.7 SEM images of the products synthesized under varied hydrothermal temperatures

(a)  $T=120^\circ\text{C}$ ; (b)  $T=150^\circ\text{C}$ ; (c)  $T=180^\circ\text{C}$

一方面温度升高能改变晶体生长各个过程的激活能, 加快离子运动速度, 使柠檬酸钙分解速度增加,  $\text{Ca}^{2+}$  释放速度加快, 与  $\text{PO}_4^{3-}$  的结合几率增加, 提高反应速度, 使产物中的 HA 含量增加; 另一方面升高温度对溶解过程起到加速作用, 改变了溶质的溶解度, 使溶液中释放的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度和 PA 水解产生的 OH<sup>-</sup> 浓度增加, 增大了溶液的过饱和比, 当达到成核所需饱和比时晶核析出, 前期形成的晶核存在长大的营养条件, 晶粒逐渐长大<sup>[21]</sup>。因此, 根据以上分析, 水热反应温度为 180℃, 反应时间为 24 h 时, 有利于 HA 微球的生成。

### 3 结论

1) 水热条件下成功合成了高结晶度, 形貌均一和分散性良好的 HA 微球。

2) 利用水热法制备 HA 微球, 初始 pH、柠檬酸钠与钙源的摩尔比和水热反应的温度对 HA 微球的合成有直接的影响。初始 pH 值为 3, 柠檬酸钠与钙源的摩尔比为 1:1.5, 水热反应温度为 180℃ 时, 有利于合形成貌均一、结晶度高和纯相的 HA 微球。

### 参考文献:

- [1] FATHI M H, HANIFI A. Evaluation and characterization of nanostructure hydroxyapatite powder prepared by simple Sol-Gel method. *Materials Letters*, 2007, **61**(18):3978–3983.
- [2] FATHI M H, HANIFI A, MORTAZAVI V. Preparation and bioactivity evaluation of bone-like hydroxyapatite nanopowder. *Journal of Materials Processing Technology*, 2008, **202**(1/2/3):536–542.
- [3] TANG Y J, TANG Y F, LV C T, *et al.* Preparation of uniform porous hydroxyapatite biomaterials by a new method. *Applied Surface Science*, 2008, **254**(17):5359–5362.
- [4] HAYATI A N, REZAEI H R, HOSSEINALIPOUR S M. Preparation of poly(3-hydroxybutyrate)/nano-hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering. *Materials Letters*, 2011, **65**(4):736–739.
- [5] RAHIMI F, MAURER B T, ENZWEILER M G. Coralline hydroxyapatite: a bone graft alternative in foot and ankle surgery. *The Journal of Foot and Ankle Surgery: Official Publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*, 1997, **36**(3):192–203.
- [6] MA M Y, ZHU Y J, LI L, *et al.* Nanostructured porous hollow ellipsoidal capsules of hydroxyapatite and calcium silicate: preparation and application in drug delivery. *Journal of Materials Chemistry*, 2008, **18**(23):2722–2727.
- [7] SUGANTHI R V, ELAYARAJA K, JOSHY M I A, *et al.* Fibrous growth of strontium substituted hydroxyapatite and its drug release. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, 2011, **31**(3): 593–599.
- [8] TENG S H, LEE E J, WANG P, *et al.* Functionally gradient chitosan/hydroxyapatite composite scaffolds for controlled drug release. *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials*, 2009, **90B**(1):275–282.
- [9] KRUSE A, JUNG R E, NICHOLLS F. Bone regeneration in the presence of a synthetic hydroxyapatite/silica oxide-based and a xenogenic hydroxyapatite-based bone substitute material. *Clinical Oral Implants Research*, 2011, **22**(5):506–511.
- [10] WANG A J, MA X L, LV Y P. Preparation and characterization and chromatographic property of hydroxyapatite microspheres. *Journal of the Chinese Ceramic Society*, 2010, **38**(3):468–471.
- [11] CHO J S, KANG Y C. Nano-sized hydroxyapatite powders prepared by flame spray pyrolysis. *Journal of Alloys and Compounds*, 2008, **464**(1/2):282–287.
- [12] MIZUSHIMA Y, IKOMA T, TANAKA J, *et al.* Injectable porous hydroxyapatite microparticles as a new carrier for protein and lipophilic drugs. *Journal of Controlled Release*, 2006, **110**(2):260–265.
- [13] BENSON R S, HUTCHENS S A, EVANS B R, *et al.* Biomimetic synthesis of calcium-deficient hydroxyapatite in a natural hydrogel. *Biomaterials*, 2006, **27**(26):4661–4670.
- [14] ZHANG H, ZHOU K, LI Z, *et al.* Synthesis of hollow hybrid hydroxyapatite microspheres based on chitosan-poly (acrylic acid) microparticles. *Biomedical Materials*, 2009, **4**(3): 031002.
- [15] TAKAI C, HOTTA T, SHIOZAKI S, *et al.* Unique porous microspheres with dense core and a porous layer prepared by a novel S/O/W emulsion technique. *Chemical Communications*, 2009(37): 5533–5535.
- [16] YANG L X, YIN J J, WANG L L. Hydrothermal synthesis of hierarchical hydroxyapatite: preparation, growth mechanism and drug release property. *Ceramics International*, 2012, **38**:495–502.
- [17] SADAT-SHOJAI M, KHORASANI M T, JAMSHIDI A. Hydrothermal processing of hydroxyapatite nanoparticles: a taguchi experimental design approach. *Journal of Crystal Growth*, 2012, **361**:73–84.
- [18] 王迎军, 杨辉, 杜昶, 等. 一种中空分级结构羟基磷灰石微球及其制备方法和应用. 中国, A61K 9/19. CN 103058159 A. 2013.04.24
- [19] HAO L J, YANG H, ZHAO N R, *et al.* Hydrothermal synthesis of hydroxyapatite fibers precipitated by propionimide. *Journal of Inorganic Materials*, 2013, **28**(1):63–68.
- [20] AIZAWA M, PORTER A E, BEST S M, *et al.* Synthesis and characterization of hydroxyapatite crystals: a review study on the analytical methods. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2002, **62**(4): 600–612.
- [21] 李世普, 王友法. 磷灰石纳米粒子的制备改性及其生物安全. 北京: 科学出版社, 2010: 146–149.
- [22] ZHANG Y, ZHOU C M. Preparation and application of sodium-citrate. *Liaoning Chemical Industry*, 2007, **36**(5):350–352.